



Title	超原子価ヨウ素化合物を用いる有機合成反応 : 抗腫瘍性海洋天然物discorhabdin Cの全合成研究
Author(s)	當麻, 博文
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38186
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	とう ま ひる ふみ 當 麻 博 文
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 10709 号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	超原子価ヨウ素化合物を用いる有機合成反応：抗腫瘍性海洋天然物 discorhabdin C の全合成研究
論文審査委員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 大森 秀信 教 授 岩田 宙造 教 授 北川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

1886年に Willgerodt がヨードベンゼンを塩素化すると3配位のヨウ素化合物 iodosobenzene dichloride が得られることを見出し、以来、iodosobenzene, iodoxybenzene, diaryliodonium 塩等が続いて合成されたが、有機合成化学にはほとんど用いられていなかった。最近になって、超原子価ヨウ素化合物が四酢酸鉛や酢酸タリウム(Ⅲ)、酢酸水銀(Ⅱ)などの重金属酸化剤や陽極酸化と比較的類似した反応性を示したり、また独特の反応挙動を示したりすることが次第に明らかにされ、重金属酸化剤に代わる毒性の少ない新しい酸化剤として多くの注目を集めるようになってきた。

これらの反応剤の構造は、2つの電気陰性な配位子がアピカル位で(3c-4e)(3中心4電子)の超原子価結合をとって、アピカル配位に負電荷、ヨウ素原子上に正電荷の偏りを有している。また、これらの化合物は安定な八隅子構造をもつ1価のヨウ素化合物に戻ろうとリガンドカップリングを起こすため、非常に優れた脱離能を有している。すなわち、有機金属化合物と同様に、ヨウ素原子上でのリガンド交換とヨードベンゼンの脱離を伴うリガンドカップリングを行う。このように、超原子価ヨウ素化合物は構造面からも反応面からも興味深く、次々と新しい反応が見出されている。

著者らの研究室でも数年前よりこれらの反応性に興味を抱き、入手が容易で毒性も少なく取り扱いやすい超原子価ヨウ素化合物である phenyliodine(Ⅲ) diacetate [$\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$, PIDA], phenyliodine(Ⅲ) bis(trifluoroacetate) [$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, PIFA] を用いて新反応を開発してきた。

著者は、特に PIFA を用いるフェノール誘導体の酸化反応に着目し、新反応の開発ならびに、生物活性天然物合成への応用を目的として研究を行った。

既に、著者らの研究室では PIFA を用いる *p*-アルコキシフェノール類より *p*-キノノンモノアセタール及び *p*-キノノン類の簡便で収率の良い一般合成法を確立しているが、著者は本反応の拡張を計るため、*p*-位側鎖にアミド官能基を有する *N*-アシルチラミン類の酸化反応を検討した。その結果、i) 反応溶媒の選択により2種の生成物を作り分けることができた。すなわち、求核性の高いアルコールや酢酸溶液中で反応を行うと溶媒分子が分子間反応しキノールエーテルやキノールエステル類が得られ、求核性の低い溶媒である 2,2,2-トリフルオロエタノール ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 中で反応させると分子内のアミドが反応しスピロジエノン類が主生成体として得られた。ii) 基質として *N*-アルキル-*N*-アシルチラミンを用いた場合には、分子内反応によりスピロジエノン体を経てリコリンア

ルカロイド類の合成中間体であるヘキサヒドロインドール-6-オン類が主成績体として得られることがわかった。

また、*p*-位にアミノキノン構造を有するフェノール類と PIFA の反応では、フェノール性水酸基を *o*-シリルケテンアセタールでシリル化後、CF₃CH₂OH 中で PIFA と反応させると収率良くアザスピロジエノン類が得られることを見出した。本反応は一般性の高い反応であり、*p*-位側鎖に種々のアミノキノン（電子供与性および電子求引性キノン）を有する基質に応用可能であることを明らかにした。また、通常、酸化反応に弱いと考えられるインドロキノンを有する基質にも有効であることもわかった。

本反応で得られるアザスピロジエノン構造は、最近、ニュージーランド産および沖縄産海綿より単離構造決定され、強い細胞毒性を有し注目を集めている discorhabdin アルカロイド類の基本骨格である。そこで、著者は本反応を利用する discorhabdin C の全合成研究に着手した。

Discorhabdin C は生合成的にはチロシンおよびトリプトファンより合成されると考えられる。また、この全合成においては、スピロジエノン合成とともにイミノキノン骨格の構築が鍵と考えられる。著者は生合成類似の2つの全合成ルートを計画した。すなわち、トリプトファン由来のインドロキノンをチロシン由来のジプロモチラミンを縮合後、PIFA を用いてスピロ閉環反応を行い、最終段階でイミン形成反応を行うルート1と、インドロキノンをより先にイミン形成反応によりインドロキノニイミンを合成後、ジプロモチラミンを縮合させ、最終段階で PIFA を用いてスピロ閉環反応を行う合成ルート2である。

著者は、まず、これまで合成が困難であったイミノキノン類の簡便な一般合成法を確立し、この手法を用いてルート1での discorhabdin C のイミノキノン部分の合成を検討したが、最終工程でのイミン形成が進行しなかった。一方、ルート2で先に得たインドロキノニイミン体をジプロモチラミンと縮合させてフェノール体とし、これを *o*-シリルケテンアセタールでシリル化後、PIFA と反応させると、*p*-位にイミノキノン側鎖を有する場合にも閉環反応が首尾よく進行し、標的化合物である discorhabdin C の最初の全合成に成功した。

論文審査の結果の要旨

超原子価ヨウ素化合物は古くから見い出されていたが、有機合成化学にはほとんど用いられていなかった。最近になって超原子価ヨウ素化合物が重金属酸化剤に代わる毒性の少ない酸化剤として注目を集めるようになってきた。

當麻君は、超原子価ヨウ素化合物 phenyliodine(III) diacetate (PIDA) 及び phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) を用いるフェノール誘導体の酸化反応研究を行った。その結果、*p*-位にアミド側鎖を有する *N*-アシルチラミン類と PIFA の反応が反応溶媒の選択によりキノールエーテル類とスピロジエノン類を各々選択的に与え、また *p*-位にアミノキノン構造を有するフェノール誘導体と PIFA との反応では、アザスピロジエノン類を収率良く与えることを見出した。後者の反応を応用し、最近ニュージーランド産及び沖縄産海綿より単離され強い細胞毒性を有することで注目を集めているアルカロイド discorhabdin C の全合成に成功した。

これらの成果は、有機合成化学に貢献することろ大で博士（薬学）の学位論文に価するものと認める。